

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 40 277.2

Anmeldetag:

29. August 2003

Anmelder/Inhaber:Bio-Gate Bioinnovative Materials GmbH,
90411 Nürnberg/DE**Bezeichnung:**

Körperpflegemittel mit Silber-Agglomeraten

IPC:

A 61 K, A 61 Q, A 61 P

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.****München, den 30. September 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag**
Derzoi

Körperpflegemittel mit Silber-Agglomeraten

Die Erfindung betrifft ein Körperpflegemittel sowie eine Ver-
wendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung ei-
ner Entzündung und/oder Infektion.

Aus der WO 02/17984 A1 ist ein antimikrobielles Material zum
Implantieren in Knochen oder zum Beschichten oder Herstellen
eines Implantats oder einer implantierbaren medizinischen
Vorrichtung bekannt. Dabei sind aus einem antimikrobiellen
Metall gebildete Partikel in einem im ausgehärteten Zustand
eine Matrix bildenden Matrixmaterial fein verteilt. Das Me-
tall kann aus einem oder mehreren der folgenden Bestandteile
gebildet sein: Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Zn.

Aus der WO 00/78281 A1 ist ein antimikrobielles Körperpflege-
mittel bekannt, welches in einem menschliche oder tierische
Haut und/oder Mukosa kontaktierenden Teil eine organische Ma-
trix aufweist. Diese Matrix enthält homogen dispergierte Par-
tikel von metallischem Silber. Die Partikel haben dabei eine
Größe zwischen 1 und 50 nm. Bei Partikel dieser Größe handelt
es sich um so genannte Nanopartikel. Diese Partikel sind in
einer Menge enthalten, welche auf der Oberfläche das die Haut
und/oder Mukosa kontaktierenden Teils eine antimikrobiell
wirksame aber weniger als zytotoxische Konzentration bereit-
stellt. Bei dem Körperpflegemittel kann es sich beispielswei-
se um eine Salbe oder eine Creme handeln.

Aus Brumfiel, G. Nature (2003), Bd. 424, Seiten 246 bis 248
ist es bekannt, dass Nanopartikel von Tieren aufgenommen wer-
den können. Nanopartikel können beispielsweise aus der Lunge
in den Blutstrom gelangen. Es ist bisher nicht klar, welche
Auswirkungen Nanopartikel auf die menschliche Gesundheit ha-
ben, wenn sie in den Körper eingedrungen sind. Die Auswirkun-

gen der in dem Körperpflegemittel gemäß der WO 00/78281 A1 enthaltenen aus Silber bestehenden Nanopartikel auf die menschliche Gesundheit sind daher ebenfalls unklar.

- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein antimikrobiell wirksames Körperpflegemittel bereitzustellen, welches die Nachteile des aus der WO 00/78281 A1 bekannten Körperpflege-
mittels nicht aufweist, d.h. insbesondere keine Nanopartikel
enthält. Weiterhin soll ein Verfahren zur Herstellung eines
10 solchen Körperpflegemittels sowie eine Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Entzündung bei einem Säugetier oder Menschen angegeben werden.

- Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch die Merkmale
15 le der Patentansprüche 1 und 15 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 14, und 16 bis 29.

- Erfindungsgemäß ist ein Körperpflegemittel vorgesehen, welches
20 metallisches Silber enthaltende poröse Agglomerate mit einer mittleren inneren Porosität zwischen 65 und 90% und mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 100 μm enthält.

- Unter innerer Porosität wird der prozentuale Anteil des Volumens
25 des Agglomerats verstanden, der nicht von Metall ausgefüllt ist. Die mittlere innere Porosität der Agglomerate kann nach folgendem Verfahren bestimmt werden:

1. Einbetten der Agglomerate in einen Kunststoff,
30
2. Herstellung von Ultradünnschnitten der eingebetteten Agglomerate,
3. Anfertigen von Transmissions-Elektronenmikroskop (TEM) -
35 Aufnahmen der Agglomerate,

4. Bestimmung des prozentualen Anteils der nicht von Metall ausgefüllten Fläche jeweils innerhalb eines Agglomerats im Verhältnis zur Gesamtfläche dieses Agglomerats in einer Mehrzahl der TEM-Aufnahmen und

5. Berechnen des Mittelwerts einer Mehrzahl so bestimmter prozentualer Anteile.

Der Schritt lit. 4 kann dabei durch eine computergestützte Bildauswertung der TEM-Aufnahmen erfolgen. Neben der inneren Porosität kann auch die Gesamtporosität der Agglomerate bestimmt werden. Dazu wird zunächst die Klopfdichte eines Pulvers der Agglomerate bestimmt. Die Klopfdichte ist die Masse einer Volumeneinheit eines durch Klopfen möglichst dicht gelagerten Pulvers. Die Klopfdichte kann nach DIN ISO 3953 bestimmt werden. Der dabei ermittelte Wert wird als prozentualer Anteil an der Dichte des die Agglomerate bildenden Metalls, hier Silber mit einer Dichte von $10,49 \text{ g/cm}^3$, berechnet und von 100% subtrahiert. Der so berechnete Wert stellt die Gesamtporosität der Agglomerate dar. Er kann für die in dem erfindungsgemäßen Körperpflegemittel enthaltenen Agglomerate zwischen 85 und 95%, insbesondere zwischen 90 und 95%, vorzugsweise zwischen 93 und 95% liegen.

Körperpflegemittel sind Produkte, welche mit der menschlichen oder tierischen Haut und/oder Mukosa in Kontakt gebracht werden, um eine reinigende, schützende, therapeutische, heilende, pflegende, kosmetische oder lindernde Wirkung zu erzielen. Beispielsweise sind das Produkte, die üblicherweise Oberflächen aufweisen, welche die Haut kontaktieren und aus einem natürlichen oder synthetischen Polymermaterial bestehen. Das können z. B. absorbierende Einwegartikel, wie Damenhygieneartikel, insbesondere Monatsbinden, Slipeinlagen oder Tampons, Inkontinenzeinlagen, Windeln, Trainingskinderhös-

chen, medizinische Binden, Pflaster, Vliese, Textilien, Zellstoffe, Zahnbürsten oder Schnuller sein. Die Körperpflegemittel können aus einem Naturstoff, wie Wolle, Viskose, Zellulose und davon abgeleiteten Derivaten oder Naturkautschuk hergestellt sein oder diese Naturstoffe enthalten. Sie können auch aus Kunststoffen hergestellt sein oder Kunststoffe enthalten, welche das metallische Silber enthaltenden porösen Agglomerate enthalten. Die Kunststoffe können z.B. sein: Polyethylene und daraus abgeleitete Copolymere, Polypropylene und daraus hergestellte Polyblends, Polybutene, Polystyrole in Homo- und Copolymerisaten, Acryl-Butadien-Styrol-Terpolymerisat (ABS), Synthesekautschuks, Hart- und Weich-PVC, Polytetrafluorethen (PTFE), Polychlortrifluorethylen (PCTFE) und andere Fluorpolymere, Polyvinylether, Polyvinylacetate, Polyvinylpropionate, Polyvinylalkohole, Copolymere des Vinylalkohols, Polyvinylacetale, Polyethylenglykole, Acrylpolymerisate, Polymetacrylsäuremethylester, Polyacrylnitril, Polycyanoacrylate, Polymere auf Polymethacrylimidbasis, Polyacrylimide, Polyvinylamine, Polyamide einschließlich Polyphenylenisophthalamid, Poly(p-phenylenterephthalamid), lineare Polyurethane und Polyester einschließlich Polyethylenterephthalat (PET), Polybutylenterephthalat (PBT) und Polytetramethylenterephthalat (PTMT), Polycarbonate und daraus abgeleitete Polymere, Polyoxymethylene (POM), Polyether, Polyetheretherketone, Polyetherblockamide, Kondensationsharze, wie Phenolplaste und Aminoplaste, vernetzte Polyester einschließlich Polyesterharze, Epoxyharze, vernetzte Polyurethane, Reaktionsharze auf Methylmethacrylat-Basis, Polysiloxane und andere Polymere mit anorganischer Hauptkette.

Die Körperpflegemittel können auch, insbesondere medizinisch wirksame, Präparate sein, wie Emulsionen, Lotionen, Gele, Cremes, Salben, Heilsalben, Puder, Kosmetika, Hautschutzcremes oder -salben, Desinfektionsmittel oder antiinflammatorische Heilmittel, Suspensionen, Seifen, synthetische Tensi-

de, Badezusätze, Peelingpräparate, Gesichtswässer, Zahnpflegemittel, Zahncremes, Mundwässer, Zahnreinigungskaugummi, Prothesenhaftmittel, Haarshampoos, Sonnenschutzmittel, etc.. All diese Produkte enthalten entweder ein Polymer oder einen organischen Bestandteil in einem Träger, welcher ein gutes Substrat für eine Vielzahl von Mikroorganismen ist. Ein Wachstum dieser Mikroorganismen in diesen Substraten kann hygienische oder medizinische Probleme verursachen.

10 Die Agglomerate können in dem Körperpflegemittel in einer Menge enthalten sein, die an einer Stelle des Kontakts des Körperpflegemittels mit der Haut und/oder Mukosa eine antimikrobiell wirksame aber weniger als zytotoxische Konzentration an Zink-Ionen und Silber-Ionen ermöglicht.

15 Die in dem erfindungsgemäßen Körperpflegemittel enthaltenen Agglomerate können durch ihre Größe von 1 bis 100 μm beim bestimmungsgemäßen Gebrauch des Körperpflegemittels kaum oder gar nicht von außen, z.B. durch die Haut, in die Blutbahn eines Menschen oder Säugetiers eindringen. Es wurde aber festgestellt, dass die Silber-Ionen, die von den Agglomeraten auf Grund ihrer Porosität freigesetzt werden können, ausreichen, um ein antimikrobiell und antiinflammatorisch wirksames Körperpflegemittel bereitstellen zu können. Die Silber-Ionen wirken vor allem auf der Oberfläche der das Körperpflegemittel kontaktierenden Haut- bzw. Schleimhaut und haben keinen negativen Einfluss auf darunter liegendes Gewebe. Die Agglomerate sind dadurch und wegen ihrer ein Eindringen in die Haut verhindernden Größe sehr viel hautverträglicher als Nanopartikel. Sie sind weniger zellschädigend und biokompatibler als metallisches Silber enthaltende Nanopartikel. Das erfindungsgemäße Körperpflegemittel ist dadurch insbesondere für Patienten geeignet, die dauerhaft Körperpflegemittel anwenden müssen, wie beispielsweise Diabetiker. Da festgestellt worden ist, dass das erfindungsgemäße Körperpflegemittel häu-

fig die zusätzliche Anwendung von Antibiotika überflüssig macht, kann dadurch auch der Entstehung von Antibiotika-Resistenzen vorgebeugt werden.

- 5 Das erfindungsgemäße Körperpflegemittel wirkt antimikrobiell und gleichzeitig antiinflammatorisch. Durch seine antiinflammatorische Wirkung wirkt es auch heilend. Darüber hinaus benötigt es wegen der antimikrobiellen Wirkung des metallischen Silbers neben den Agglomeraten keine Konservierungsstoffe. Es
10 kann daher als, insbesondere medizinische/s, Heil- oder Pflege-
gesalbe, -creme oder -gel ausgebildet sein. Ein solches Prä-
parat kann wegen der entzündungshemmenden Wirkung alternativ
zu Kortikoid enthaltenden Präparaten medizinisch angewandt
werden. Als Handsalbe, -creme oder -gel schützt die antimi-
15 krobielle Wirkung auch vor dem Übertragen von Krankheitserre-
gern, z. B. durch Händeschütteln, und verhindert bei kleinen
Wunden an den Händen das Eindringen von Keimen. Dadurch, dass
auf Konservierungsstoffe verzichtet werden kann, treten dar-
über hinaus weniger, insbesondere allergische, Unverträglich-
20 keitsreaktionen auf.

- Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Agglomerate eine mitt-
lere innere Porosität zwischen 70 und 85%, vorzugsweise zwi-
schen 75 und 85%, aufweisen. Vorzugsweise sind die Agglomera-
25 te aus Primärpartikeln mit einem mittleren Durchmesser zwi-
schen 10 und 200 nm, vorzugsweise zwischen 15 und 80 nm, ge-
bildet. Primärpartikel dieser Größe erlauben eine ausreichende
Freisetzung von Silber-Ionen und sind gut herzustellen.
Die Primärpartikel lassen sich auf Grund ihrer äußeren Form
30 und Größe elektronenmikroskopisch identifizieren. Sie sind
bspw. in Fig. 1 als kugelige Gebilde zu erkennen. Die Primär-
partikel können miteinander über Sinterhalse verbunden sein.
Die Agglomerate weisen vorzugsweise eine schwammartige Struk-
tur auf. Durch die dadurch bereitgestellte große Oberfläche
35 können Silber-Ionen in ausreichender Menge freigesetzt wer-

den, um antimikrobiell und antiinflammatorisch wirksam zu sein.

Bevorzugt weisen die Agglomerate einen mittleren Außendurchmesser von 2 bis 20 μm , vorzugsweise 2 bis 5 μm , auf. Die spezifische Oberfläche der Agglomerate kann zwischen 2 und 10 m^2/g , insbesondere zwischen 3 und 6 m^2/g , vorzugsweise zwischen 3,5 und 4,5 m^2/g , liegen. Die spezifische Oberfläche kann z.B. mittels N_2 - Adsorption volumetrisch nach der BET-Methode bestimmt werden. Die BET-Methode ist eine nach Brunauer, Emmett und Teller benannte Methode zur Bestimmung der Oberfläche und gegebenenfalls auch der Poren-Größenverteilung von festen Körpern (z.B. Pulvern), die davon ausgeht, dass Gase, Dämpfe etc. auf festen Körpern unter Freisetzung einer messbaren Adsorptionswärme zunächst in einer monomolekularen Schicht adsorbiert werden. Beispielsweise kann das Volumen an Stickstoff-Gas, das bei -196°C in Abhängigkeit vom angewandten Druck auf dem Adsorptionsmittel adsorbiert wird, gemessen werden.

Der mittlere Abstand zwischen den jeweils äußersten Primärpartikeln an der Oberfläche der Agglomerate liegt bevorzugt im Bereich von 20 bis 200 nm, vorzugsweise 100 bis 200 nm. Vorzugsweise bestehen die Agglomerate mindestens zu 99 %, vorzugsweise zu 99,9 %, aus metallischem Silber. Die den Metallgehalt angehenden Prozentangaben beziehen sich hier und im Folgenden wenn nicht anders angegeben auf den Gewichtsanteil der angegebenen Metalle am Gesamtgewicht der Agglomerate. Es sind Angaben von Gewichtsprozenten (w/w). Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Agglomerate Verunreinigungen von weniger als 5 ppm an Kalium, Natrium oder Chlor aufweisen. Größere Verunreinigungen des Silbers können unerwünschte Nebenwirkungen auslösen.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Agglomerate bis zu 0,5% metallisches Zink und/oder bis zu 0,5% metallisches Kupfer enthalten. Beide Stoffe wirken ebenfalls antimikrobiell und unterstützen sich zusammen mit Silber gegenseitig in der Wirkung. Das liegt u.a. daran, dass sie in ihrer antimikrobiellen Wirkung eine unterschiedliche Spezifität für Mikroorganismen aufweisen. Darüber hinaus weist Zink in Kombination mit Silber und gegebenenfalls Kupfer eine besonders gute wundheilende und entzündungshemmende Wirkung auf. Ursache dafür könnte sein, dass durch das Silber und das gegebenenfalls enthaltene Kupfer das Wachstum von die Wundheilung störenden Mikroorganismen unterbunden wird, deren Wachstum durch Zink-Ionen alleine nicht gehemmt wird. Das Kupfer erleichtert darüber hinaus die Herstellung einer Legierung aus Zink und Silber. Insgesamt hat das, neben Silber Zink und/oder Kupfer enthaltende Körperpflegemittel eine bessere wundheilende und entzündungshemmende Wirkung, als ein Körperpflegemittel, das jeweils nur eines der Metalle enthält. Vorzugsweise sind die Agglomerate aus einer Silber-Zink-Legierung oder einer Silber-Zink-Kupfer-Legierung gebildet.

Neben den Agglomeraten sind in dem Körperpflegemittel vorzugsweise keine Konservierungsstoffe enthalten. Es ist festgestellt worden, dass die Metall-Ionen eine konservierende Wirkung aufweisen. Daher kann auf Konservierungsstoffe verzichtet werden. Unerwünschte, insbesondere allergische von einem üblichen Konservierungsstoff, wie z. B. Formaldehyd, ausgelöste Reaktionen können dadurch vermieden werden.

Die Agglomerate können in einem Trägermaterial enthalten sein, welches aus einem Silikonöl, einem Mineralöl, Glyzerin oder einem üblichen aus der Pharmakologie bekannten Salbenbestandteil besteht.

Zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Körperpflegemittels können die Agglomerate durch thermisches Verdampfen des die Agglomerate bildenden Metalls und anschließendem Abscheiden des Metaldampfs auf einem Metallfilter hergestellt werden.

5 Die Agglomerate können in ein Trägermaterial aufgenommen werden, das in das Körperpflegemittel eingebracht wird. Das Trägermaterial kann beispielsweise ein Silikonöl, ein Mineralöl, Glyzerin oder ein üblicher aus der Pharmakologie bekannter Salbenbestandteil sein.

10

Darüber hinaus betrifft die Erfindung die Verwendung von metallisches Silber enthaltenden porösen Agglomeraten mit einer mittleren inneren Porosität zwischen 65 und 90% und mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 100 μm zur Herstellung

15 eines Medikaments zur Behandlung einer Entzündung und/oder Infektion bei einem Säugetier oder Menschen. Übliche Medikamente zur Behandlung einer Entzündung bei einem Säugetier oder Menschen weisen oft eine Kombination von antiinflammatorischen und antimikrobiellen Wirkstoffen auf. Der antimikrobielle Wirkstoff soll eine Infektion, insbesondere mit

20 Staphylococcus aureus, verhindern oder bekämpfen. Üblicherweise handelt es sich bei dem antimikrobiellen Wirkstoff um ein Antibiotikum. Alternativ kann das Antibiotikum auch systemisch verabreicht werden, während der antiinflammatorische Wirkstoff lokal, z.B. topisch, verabreicht wird. Wegen der, insbesondere bei dauerhafter Anwendung, bestehenden Gefahr der Entstehung von Antibiotika-Resistenzen sollte der Einsatz von Antibiotika jedoch auf ein Mindestmaß reduziert werden.

25 Eine dauerhafte Anwendung ist z. B. häufig bei Diabetikern erforderlich. Als antiinflammatorischer Wirkstoff wurde bisher z. B. ein Kortikoid wie Kortison verwendet, das jedoch eine große Zahl von Nebenwirkungen verursacht. Der wesentliche Vorteil des erfindungsgemäß hergestellten Medikaments besteht darin, dass die Agglomerate sowohl eine antiinflammato-

30 rische als auch eine antimikrobielle Wirkung aufweisen. Es

ist daher nicht notwendig, zwei Wirkstoffe zu verabreichen. Es kann sowohl die Ausbildung von Antibiotika-Resistenzen als auch von Nebenwirkungen der Kortikoide oder anderer antiinflammatorischer Wirkstoffe vermieden werden.

5

Die Behandlung erfolgt vorzugsweise topisch, d.h. beispielsweise durch Auftragen auf die Haut oder eine Wunde. Das Medikament kann eine Salbe, eine Creme oder ein Gel sein. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Verwendung ergeben sich aus den vorangehenden, das erfindungsgemäße Körperpflegemittel betreffenden Ausführungen.

10

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen:

15

Fig. 1 eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Silber-Agglomerats und

20

Fig. 2 eine Matrix grafischer Darstellungen des zeitlichen Verlaufs des in Form von optischer Dichte (OD) eines Mediums gemessenen Wachstums von Bakterien in Kontakt mit verschiedenen cremeförmigen Körperpflegemitteln.

25

Fig. 1 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Silber-Agglomerats. Das Silber-Agglomerat besteht hier im Wesentlichen aus kugeligen Primärpartikeln mit einer mittleren Korngröße von etwa 60 nm. Die Primärpartikel sind im wesentlichen über Sinterhalse miteinander verbunden. Sie bilden ein hochporöses Gerüst. Das hier gezeigte Silber-Agglomerat hat eine Größe von etwa 10 μm .

30

Die in Fig. 2 gezeigten Ergebnisse sind nach dem aus der DE 197 51 581 A1 bekannten Verfahren ermittelt worden. Dieses Verfahren ist ferner beschrieben in Bechert, Thorsten et al.,

35

Nature Medicine (2000), Bd. 6, Nr. 8, Seiten 1053 bis 1056. Der Offenbarungsgehalt der beiden vorgenannten Dokumente wird hier einbezogen. Die zu testenden erfindungsgemäßen Körperpflegemittel wurden in Form von Cremes hergestellt, jeweils auf einem Werkstoff als Träger aufgetragen und in dem Test wie beschrieben eingesetzt. Im einzelnen wurde der Test wie folgt durchgeführt:

Es werden zunächst verschiedene Cremeproben hergestellt. Auf jeden Träger wird eine Menge von 11 mg der jeweiligen Creme aufgetragen. Anschließend werden in jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte 200 µl einer Staphylococcus epidermidis enthaltenden Lösung gefüllt. Die Träger mit den Cremeproben werden jeweils in einer der Vertiefungen bei 37°C für eine Stunde inkubiert. Die Träger werden dann entnommen und dreimal mit physiologischem Puffer gewaschen. Anschließend werden die Träger jeweils in eine Vertiefung einer Mikrotiterplatte gelegt, welche mit 200 µl eines Minimalmediums gefüllt ist. Die Träger werden für 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Anschließend werden die Träger entnommen und verworfen. Zu jeder Vertiefung der Mikrotiterplatte werden 50 µl eines Vollmediums (Trypcase-soja, bioMérieux, Nr. 69280, Marcy l'Etoile, Frankreich) zugegeben. Anschließend wird die Trübung der Lösung im Abstand von 30 Minuten über einen Zeitraum von 48 Stunden gemessen. Die Lösung wird dabei auf einer Temperatur von 37°C gehalten. Die Trübungsmessung erfolgt mit Licht einer Wellenlänge von 578 nm mittels eines geeigneten Lesegeräts. Eine Trübung zeigt an, dass Bakterien von der Oberfläche des Trägers in die Umgebung abgegeben worden sind.

Zur Herstellung der Cremeproben wurde als Basiscreme "Cremaba Plus HT" der Firma Spinnrad®, Certus Handels GmbH, 22848 Nordstedt, Deutschland, verwendet. Dabei handelt es sich um eine Emulsionsgrundlage mit folgenden Inhaltsstoffen: Aqua, Caprylic/Capric Triglyceride, Pentylene Glycol, Hydrogenated

Lecithin, Butyrospermum Parkii, Glycerin, Squalane, Ceramide 3. In die Basiscreme ist folgender weiterer Bestandteil eingearbeitet worden:

5 Silikonöl mit einem Silber-Gehalt von 0,65 Gewichts%; das Silber liegt darin in Form von Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von 10 nm vor; das Silber wird im Folgenden als "nanodisperses Silber" bezeichnet;

10 oder

in Pulverform vorliegende Agglomerate metallischen Silbers mit einer mittleren Porosität von 80 % und einem mittleren Durchmesser von 5 μm ; das Silber wird im Folgenden als "Agglomerat-Silber" bezeichnet.

Es wurden Cremes mit 0,01% nanodispersen Silber sowie mit 0,1% und 0,5% Agglomerat-Silber hergestellt. Darüber hinaus wurde eine Creme mit 0,05% nanodispersen Silber hergestellt, wobei das nanodisperse Silber hier aus einer Legierung, bestehend aus 99,5 % Silber, 0,49 % Zink und 0,01 % Kupfer, bestand. Weiterhin wurde eine Creme mit 1,5% Agglomerat-Silber hergestellt, wobei das Agglomerat-Silber hier aus einer Legierung, bestehend aus 99,5 % Silber, 0,49 % Zink und 0,01 % Kupfer, bestand.

Zur Herstellung der Cremes wurden die Substanzen jeweils in einem 50 ml. Becherglas vermischt, in einem Wasserbad auf 75°C für 20 Minuten erwärmt und dann mittels eines Ultraturrax (Janke und Kunkel, Antrieb T25, Statordurchmesser 25 mm, Rotor durchmesser 17 mm) für 5 Minuten dispergiert. Anschließend wurde die Creme abgekühlt und nochmals durchmischt.

In Fig. 2 zeigt jedes Feld eine x-y-Grafik bei der auf der x-Achse die Zeit und auf der y-Achse die optische Dichte aufge-

tragen ist. Die in den Spalten 1 bis 8 der Fig. 2 dargestellten Versuchsergebnisse sind in parallelen, den Reihen A bis H entsprechenden Versuchsansätzen A bis H mit folgenden Cremes ermittelt worden:

5

Spalte 1, Reihen A-H: Creme ohne Silber-Zusätze

Spalte 2, Reihen A-H: Creme mit 0,1% Agglomerat-Silber

10

Spalte 3, Reihen A-H: Creme mit 0,5% Agglomerat-Silber

Spalte 4, Reihen A-H: Creme mit 1,5% Agglomerat-Silber, bestehend aus 99,5 % Silber, 0,49 % Zink und 0,01 % Kupfer

15

Spalte 5, Reihen A-H: Creme mit 0,1% nanodisperssem Silber

Spalte 6, Reihen A-H: Creme mit 0,05% nanodisperssem Silber bestehend aus 99,5 % Silber, 0,49 % Zink und 0,01 % Kupfer

20

Spalte 7, Reihe A: Positivkontrolle

Spalte 7, Reihe B: Negativkontrolle

25

Spalte 7, Reihe C: Leerwert

Spalte 8, Reihen A-H: Sterilkontrollen

30

Bei der Positivkontrolle wurde ein metallisches Silber enthaltendes Polymer eingesetzt. Die Werte zeigen, dass die eingesetzten Bakterien gegenüber Silber sensitiv sind und davon abgetötet werden können. Bei der Negativkontrolle wurde das gleiche Polymer eingesetzt, dass jedoch kein Silber enthielt.

35

Beim Leerwert handelt es sich um einen in einer leeren Ver-

5 tiefung der Mikrotiterplatte gemessenen Wert, der bei der Auswertung von allen Meßwerten subtrahiert wurde. Bei den Sterilkontrollen wurde jeweils nur Medium ohne Zusatz von *Staphylococcus epidermidis* eingesetzt, um zu zeigen, dass das Bakterienwachstum nicht vom Medium herrührt.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Probenbezeichnung	Onset-OD [h] brutto	Onset-OD[h] netto	Wirkung
1A-H Creme ohne Silber-Zusätze	5,2	0	nicht antibakteriell
2A-H Creme mit 0,1% Agglomerat-Silber	18,4	13,2	hoch antibakteriell
3A-H Creme mit 0,5% Agglomerat-Silber	32,2	27,0	hoch antibakteriell
4A-H Creme mit 1,5% Agglomerat-Silber, bestehend aus 99,5 % Silber, 0,49 % Zink und 0,01 % Kupfer	37,9	32,7	hoch antibakteriell
5A-H Creme mit 0,01% nanodispersen Silber	35,3	30,1	hoch antibakteriell
6A-H Creme mit 0,05% nanodispersen Silber, bestehend aus 99,5 % Silber, 0,49 % Zink und 0,01 % Kupfer	Limit	>42,8	bakterizid
7A/B Positivkontrolle/Negativkontrolle	Limit / 9,2	-	OK
8A-G Sterilkontrollen	Limit	-	OK
7 C Leerwert		-	OK

10 "Onset-OD [h] brutto" bezeichnet die in Stunden bemessene
Zeit, bis es zu einem exponentiellen Anstieg der optischen
Dichte (OD) um 0,2 kam. "Onset-OD [h] netto" ergibt sich aus
"Onset-OD [h] brutto" durch jeweiligen Abzug des für die Cre-
me ohne Silber-Zusätze ermittelten Werts "Onset-OD [h] brut-
15 to". Bei parallelen Versuchsansätzen ist jeweils der Mittel-
wert angegeben. "Antibakteriell" bezeichnet eine Wirkung, bei
der das Wachstum der Bakterien verzögert wird, während "bak-
terizid" eine Wirkung bezeichnet, bei der die Bakterien zu
100 % abgetötet werden, so dass kein Bakterienwachstum mehr
20 beobachtet werden kann.

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass Agglomerat-Silber wie nanodisperses Silber hoch antibakteriell wirkt. Nanodisperses Silber ist bei geringeren Silberkonzentrationen wirksam als Agglomerat-Silber. Mit Agglomerat-Silber lässt sich jedoch noch immer eine hoch antibakterielle Wirkung erzielen. Sowohl die Wirkung des Agglomerat-Silbers als auch die Wirkung des nanodispersen Silbers ist in den Cremes gesteigert, die neben Silber zusätzlich Zink und Kupfer enthalten.

10

Patentansprüche

1. Körperpflegemittel, wobei darin metallisches Silber enthaltende poröse Agglomerate mit einer mittleren inneren Porosität zwischen 65 und 90% und mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 100 μm enthalten sind.
5
2. Körperpflegemittel nach Anspruch 1, wobei die mittlere innere Porosität der Agglomerate zwischen 70 und 85%, vorzugsweise zwischen 75 und 85%, liegt.
10
3. Körperpflegemittel nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Agglomerate aus Primärpartikeln mit einem mittleren Durchmesser zwischen 10 und 200 nm, vorzugsweise zwischen 15 und 80 nm, gebildet sind.
15
4. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Agglomerate eine schwammartige Struktur aufweisen.
20
5. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Agglomerate einen mittleren Außendurchmesser von 2 bis 20 μm , vorzugsweise 2 bis 5 μm , aufweisen.
- 25 6. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Agglomerate eine spezifische Oberfläche zwischen 2 und 10 m^2/g , insbesondere zwischen 3 und 6 m^2/g , vorzugsweise zwischen 3,5 und 4,5 m^2/g , aufweisen.
- 30 7. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der mittlere Abstand zwischen den jeweils äußersten Primärpartikeln an der Oberfläche der Agglomerate im Bereich von 20 bis 200 nm, vorzugsweise 100 bis 200 nm, liegt.

8. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Agglomerate mindestens zu 99%, vorzugsweise zu 99,9%, aus metallischem Silber bestehen.
- 5 9. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Agglomerate Verunreinigungen von weniger als 5 ppm an Kalium, Natrium oder Chlor aufweisen.
- 10 10. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Agglomerate bis zu 0,5% metallisches Zink und/oder bis zu 0,5% metallisches Kupfer enthalten.
- 15 11. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Agglomerate aus einer Silber-Zink-Legierung oder einer Silber-Zink-Kupfer-Legierung gebildet sind.
- 20 12. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Körperpflegemittel neben den Agglomeraten keine Konservierungsstoffe enthält.
- 25 13. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei darin die Agglomerate in einem Trägermaterial enthalten sind, welches aus Silikonöl, Mineralöl, Glyzerin oder einem Salbenbestandteil besteht.
- 30 14. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Körperpflegemittel ein, insbesondere medizinisch wirksames, Präparat, wie eine Emulsion, eine Lotion, ein Gel, eine Creme, eine Salbe, eine Heilsalbe, ein Puder, ein Kosmetikum, eine Hautschutzcreme oder -salbe, ein Desinfektionsmittel, eine Suspension, eine Seife, ein synthetisches Tensid, ein Badezusatz, ein Peelingpräparat, ein Gesichtswasser, ein Zahnpflegemittel, eine Zahncreme, ein Mundwasser, ein Zahnreinigungskaugummi, ein Prothesenhaftmittel, 35 ein Haarshampoo, ein Sonnenschutzmittel oder ein absorbieren-

der Einwegartikel, wie ein Damenhygieneartikel, insbesondere eine Monatsbinde, eine Slipeinlage oder ein Tampon, eine Inkontinenzeinlage, eine Windel, ein Trainingskinderhöschen, eine medizinische Binde, ein Pflaster, ein Vlies, ein Gewebe, ein Zellstoff, eine Zahnbürste oder ein Schnuller ist.

15. Verwendung von metallisches Silber enthaltenden porösen Agglomeraten mit einer mittleren inneren Porosität zwischen 65 und 90% und mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 100 μm zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Entzündung und/oder einer Infektion bei einem Säugetier oder Menschen.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei die mittlere innere Porosität der Agglomerate zwischen 70 und 85%, vorzugsweise zwischen 75 und 85%, liegt.

17. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 oder 16, wobei die Behandlung eine topische Behandlung ist.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei das Medikament eine Salbe, eine Creme oder ein Gel ist.

19. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei die Agglomerate aus Primärpartikeln mit einem mittleren Durchmesser zwischen 10 und 200 nm, vorzugsweise zwischen 15 und 80 nm, gebildet sind.

20. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei die Agglomerate eine schwammartige Struktur aufweisen.

21. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 20, wobei die Agglomerate einen mittleren Außendurchmesser von 2 bis 20 μm , vorzugsweise 2 bis 5 μm , aufweisen.

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 21, wobei die Agglomerate eine spezifische Oberfläche zwischen 2 und 10 m²/g, insbesondere zwischen 3 und 6 m²/g, vorzugsweise zwischen 3,5 und 4,5 m²/g, aufweisen.

5

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 22, wobei der mittlere Abstand zwischen den jeweils äußersten Primärpartikeln an der Oberfläche der Agglomerate im Bereich von 20 bis 200 nm, vorzugsweise 100 bis 200 nm, liegt.

10

24. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 23, wobei die Agglomerate mindestens zu 99%, vorzugsweise zu 99,9%, aus metallischem Silber bestehen.

15

25. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 24, wobei die Agglomerate Verunreinigungen von weniger als 5 ppm an Kalium, Natrium oder Chlor aufweisen.

20

26. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 25, wobei die Agglomerate bis zu 0,5% metallisches Zink und/oder bis zu 0,5% metallisches Kupfer enthalten.

25

27. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 26, wobei die Agglomerate aus einer Silber-Zink-Legierung oder einer Silber-Zink-Kupfer-Legierung gebildet sind.

30

28. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 27, wobei das Medikament neben den Agglomeraten keine Konservierungsstoffe enthält.

35

29. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 28, wobei in dem Medikament die Agglomerate in einem Trägermaterial enthalten sind, welches aus einem Silikonöl, einem Mineralöl, Glycerin oder einem Salbenbestandteil besteht.

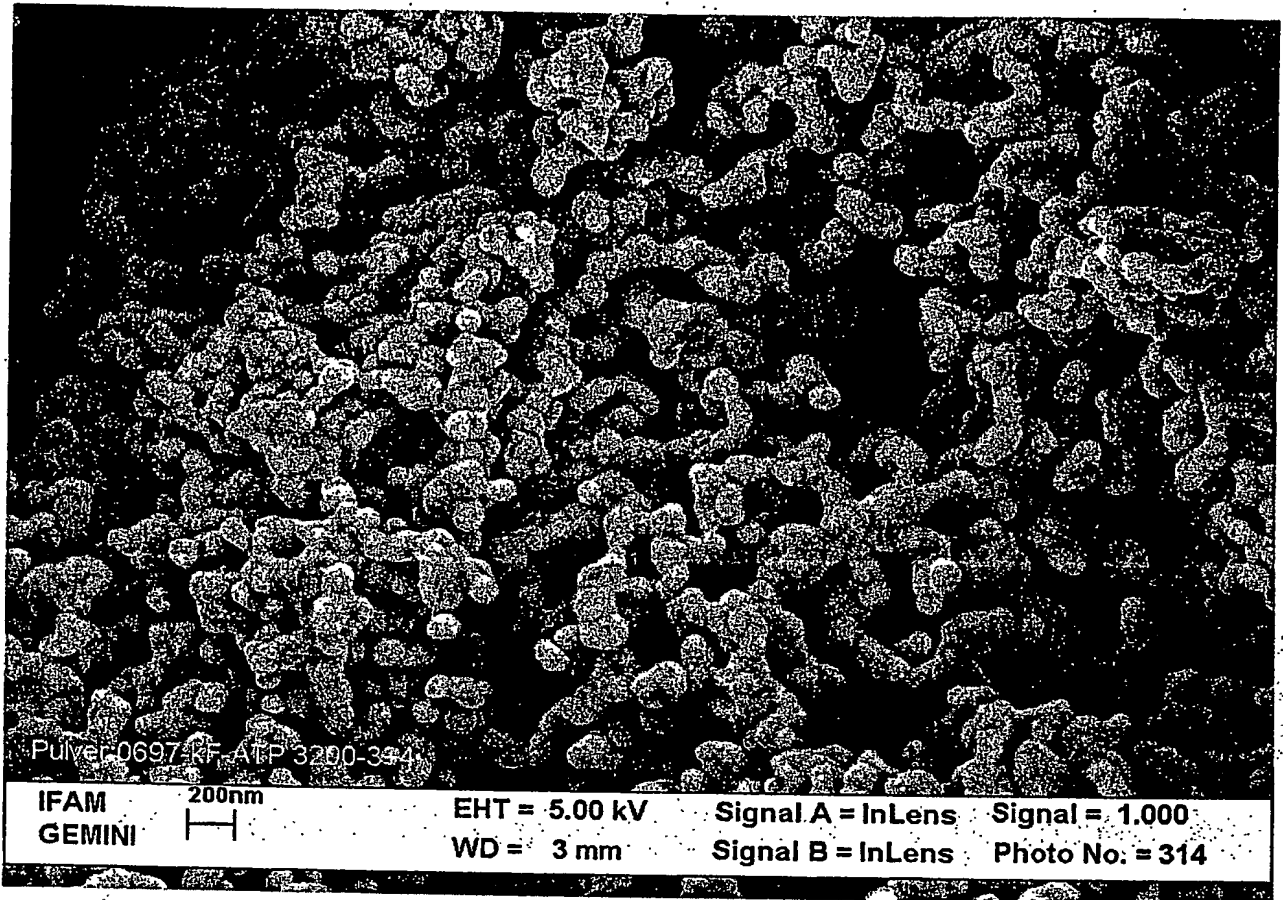


Fig. 1

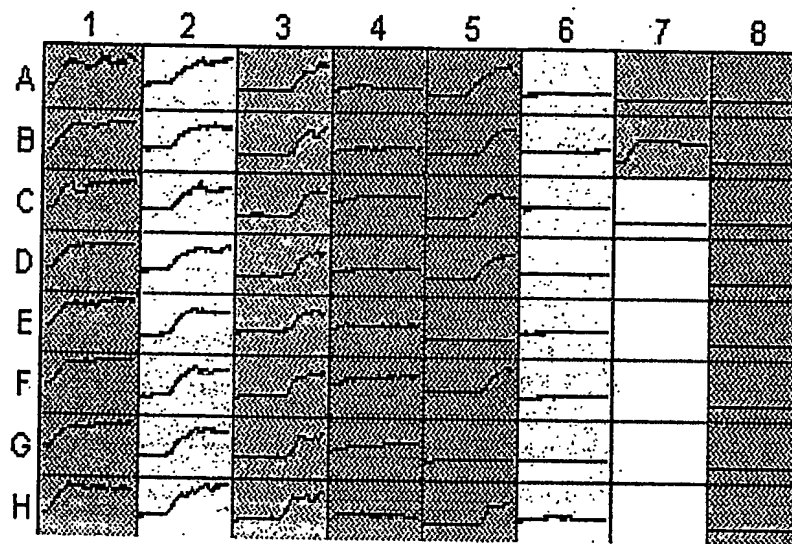


Fig. 2

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Körperpflegemittel, welches metallisches Silber enthaltende porösen Agglomerate mit einer
5 mittleren inneren Porosität zwischen 65 und 90% und mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 100 μm enthält.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.